

Άσκηση και έλλειψη ενζύμου G6PD

Θανάσης Τζιαμούρτας, *Ph.D.*

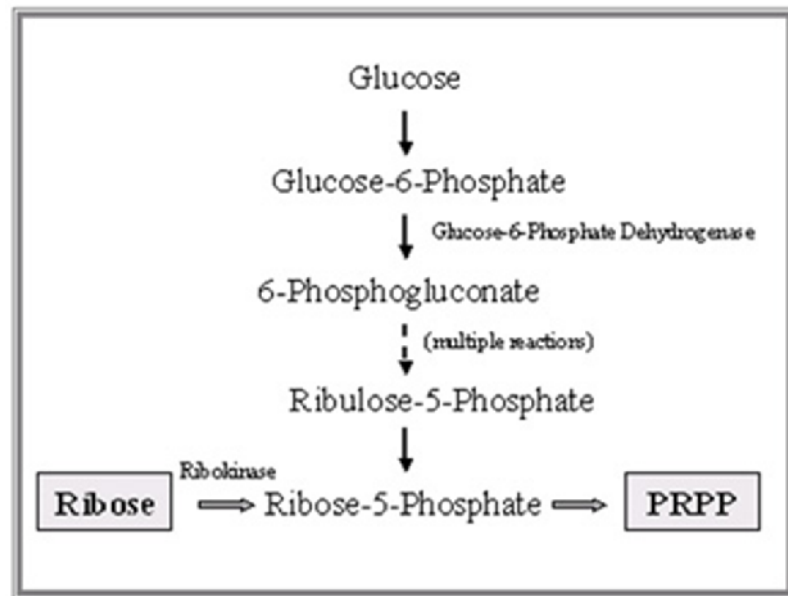
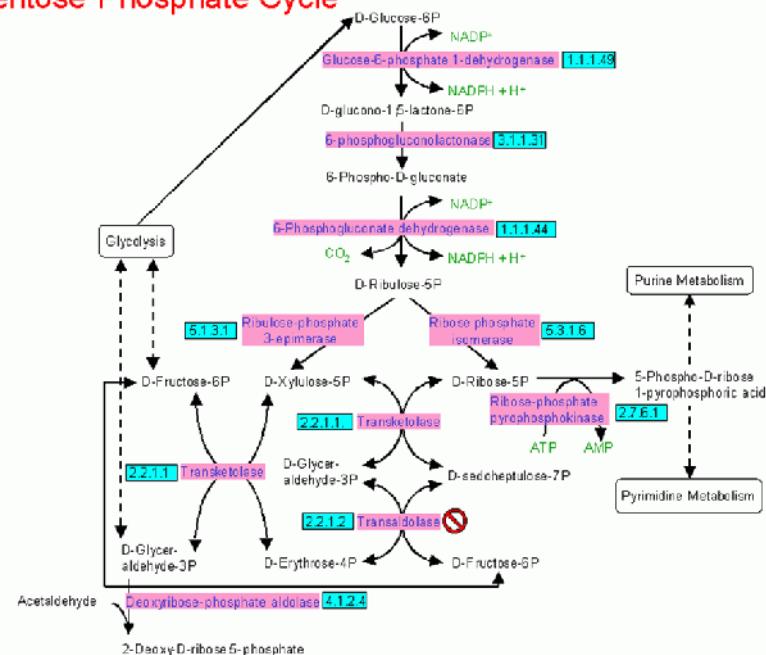
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ινστιτούτο Σωματικής Απόδοσης και Αποκατάστασης

G6PD

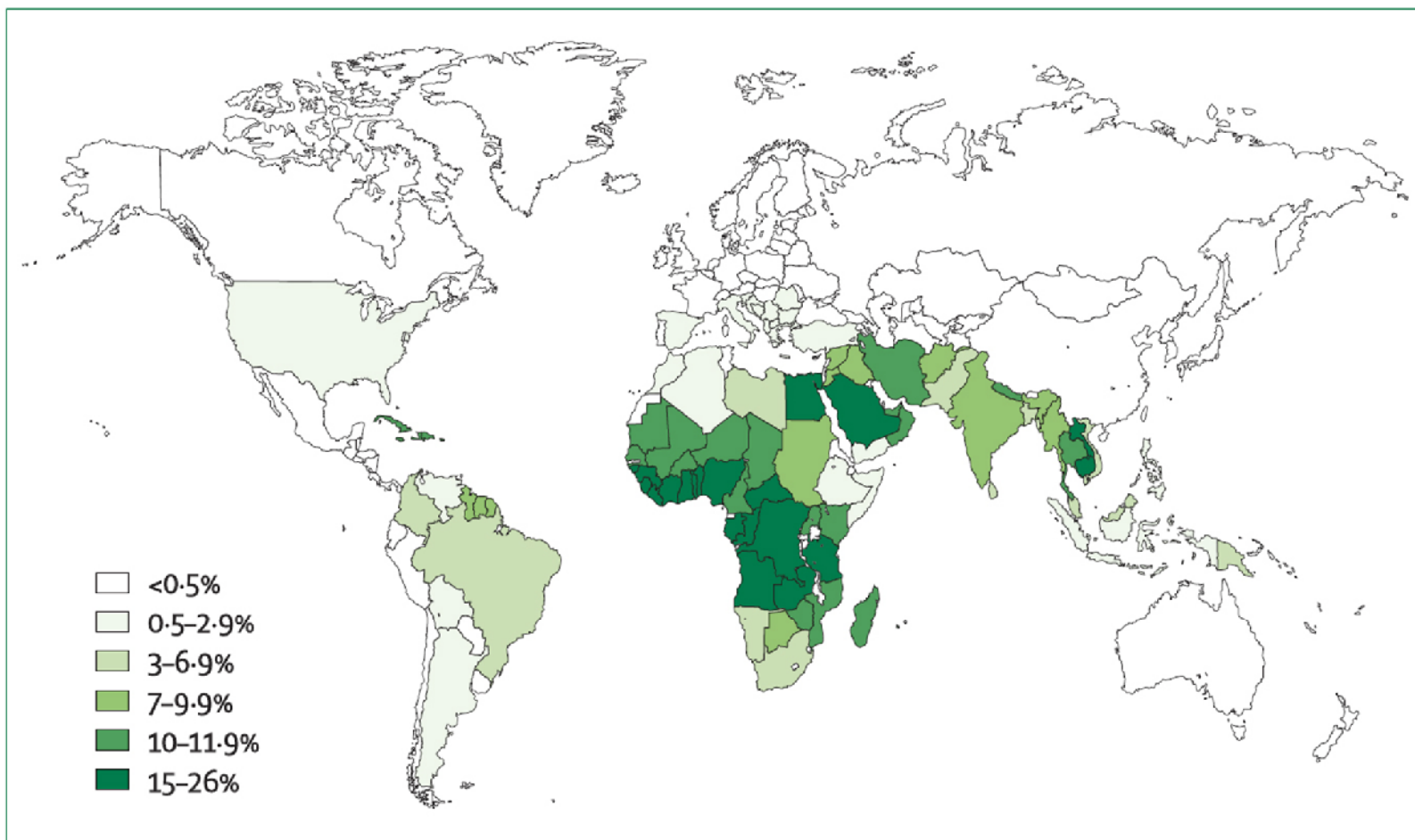
- Πρώτο ένζυμο της πορείας των φωσφορικών πεντοζών.
- Ανακαλύφθηκε από τον Otto Warburg το 1931.
- Απαραίτητο για την επιβίωση του ερυθροκυττάρου, η βιολογική γήρανση του οποίου εξαρτάται από τη μείωσή του.
- Όσο νεότερα είναι τα ερυθροκύτταρα, τόσο μεγαλύτερη ποσότητα G6PD περιέχουν.

Pentose Phosphate Cycle



Ανεπάρκεια G6PD

- Συχνότερη διαταραχή του ερυθροκυττάρου σε παγκόσμια κλίμακα.
- 200-400 εκατ. άνθρωποι σε όλο τον κόσμο
- Πληθυσμοί Μεσογείου, Αφρικής, Ασίας και Μέσης Ανατολής
- A-, Med, Canton
- Αποτέλεσμα έλλειψης G6PD →
οξεία και χρόνια αιμόλυση



Εικόνα 1. Παγκόσμια κατανομή της έλλειψης G6PD

Πίνακας 1. Ιστορία της κατανόησης της έλλειψης της G6PD

1956: Ανακάλυψη της έλλειψης της G6PD

1966: Προσδιορισμός των διαδικασιών για τη μελέτη της έλλειψης της G6PD (επιστημονική ομάδα της WHO)

1966 – 86: Περίπου 400 βιοχημικές ποικιλίες έλλειψης της G6PD χαρακτηρίστηκαν

1986: Κλωνοποίηση και προσδιορισμός της αλληλουχίας του υπεύθυνου γονιδίου

1986 – 2006: Περίπου 140 μοριακές ποικιλίες του υπεύθυνου γονιδίου προσδιορίστηκαν

1994: Κρυσταλλοποίηση του πρωτεϊνικού μορίου της G6PD από τα *Leuconostoc Mesenteroides*

1995: Στοχευμένη διάσπαση του εν λόγω γονιδίου

1996: Τρισδιάστατη απεικόνιση της ανθρώπινης G6PD

- Έχει δειχθεί ότι 40-70% μείωση στην δραστηριτικότητα της G6PD έχει σαν αποτέλεσμα 30-40% μείωση στα επίπεδα του NADPH και αυτό, με τη σειρά του, έχει σαν αποτέλεσμα μη επαρκή αντιοξειδωτική προστασία των κυττάρων και άρα, υπό κατάλληλες συνθήκες, κυτταρικό θάνατο (Leopold et al., 2001).

Αιμολυτική κρίση

- Κατανάλωση κουκιών → κυάμωση
- Πρόσληψη συγκεκριμένων φαρμάκων (ελονοσίας)
- Προδιάθεση εμφάνισης καταρράκτη και υπέρτασης κυρίως όταν καταναλώνουν CHO
- Ωστόσο, αναφορές υποδεικνύουν ότι τα άτομα με έλλειψη G6PD έχουν μικρότερη πιθανότητα για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακά νοσήματα.
- Πιθανόν λόγω μικρότερων επιπέδων στα λιπίδια του αίματος

Γλουταθειόνη

- Τριπεπτίδιο το οποίο θεωρείται ενδογενές αντιοξειδωτικό. Βοηθάει στην απομόνωση H_2O_2 όταν οξειδώνεται και μετατρέπεται από ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH) σε οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG).
- Η ανακύκλωση της απαιτεί την παρουσία υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPX) αναγωγάσης της γλουταθειόνης (GR), NADPH και σεληνίου.

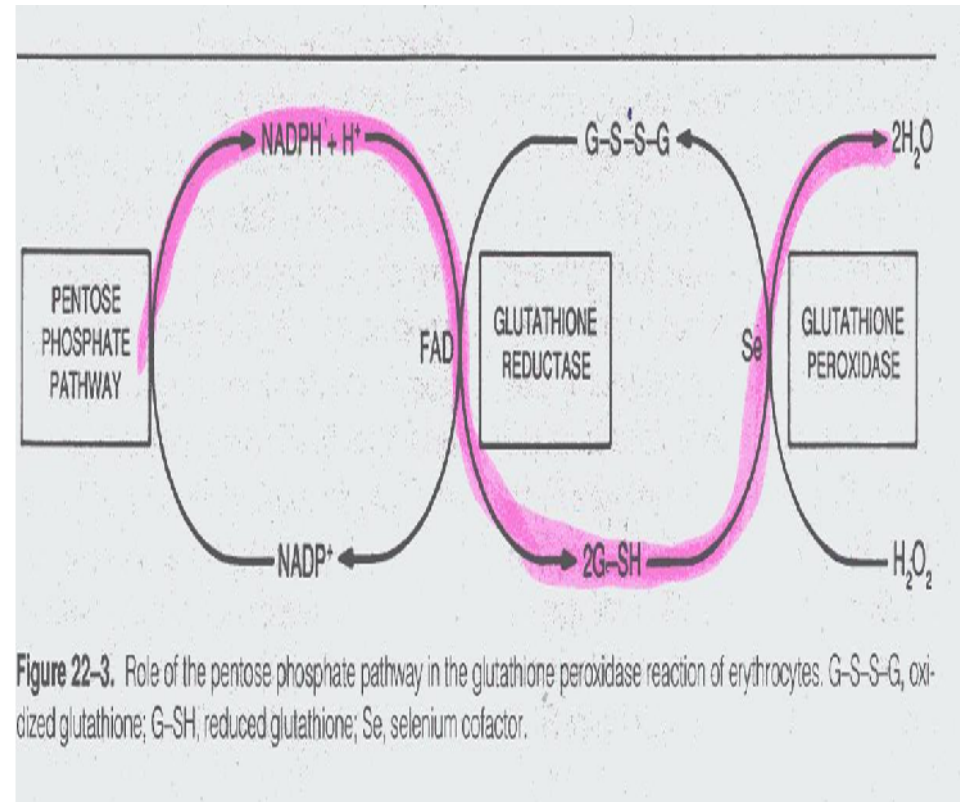


Figure 22-3. Role of the pentose phosphate pathway in the glutathione peroxidase reaction of erythrocytes. G-S-S-G, oxidized glutathione; G-SH, reduced glutathione; Se, selenium cofactor.

- Μπορεί τα άτομα με έλλειψη του ενζύμου G6PD να παρουσιάζουν μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα;

Mutations in the gene for G6PD



Decreased activity of G6PD



Decreased levels of NADPH



Decreased regeneration of GSH from GSSG by glutathione reductase (which uses NADPH)



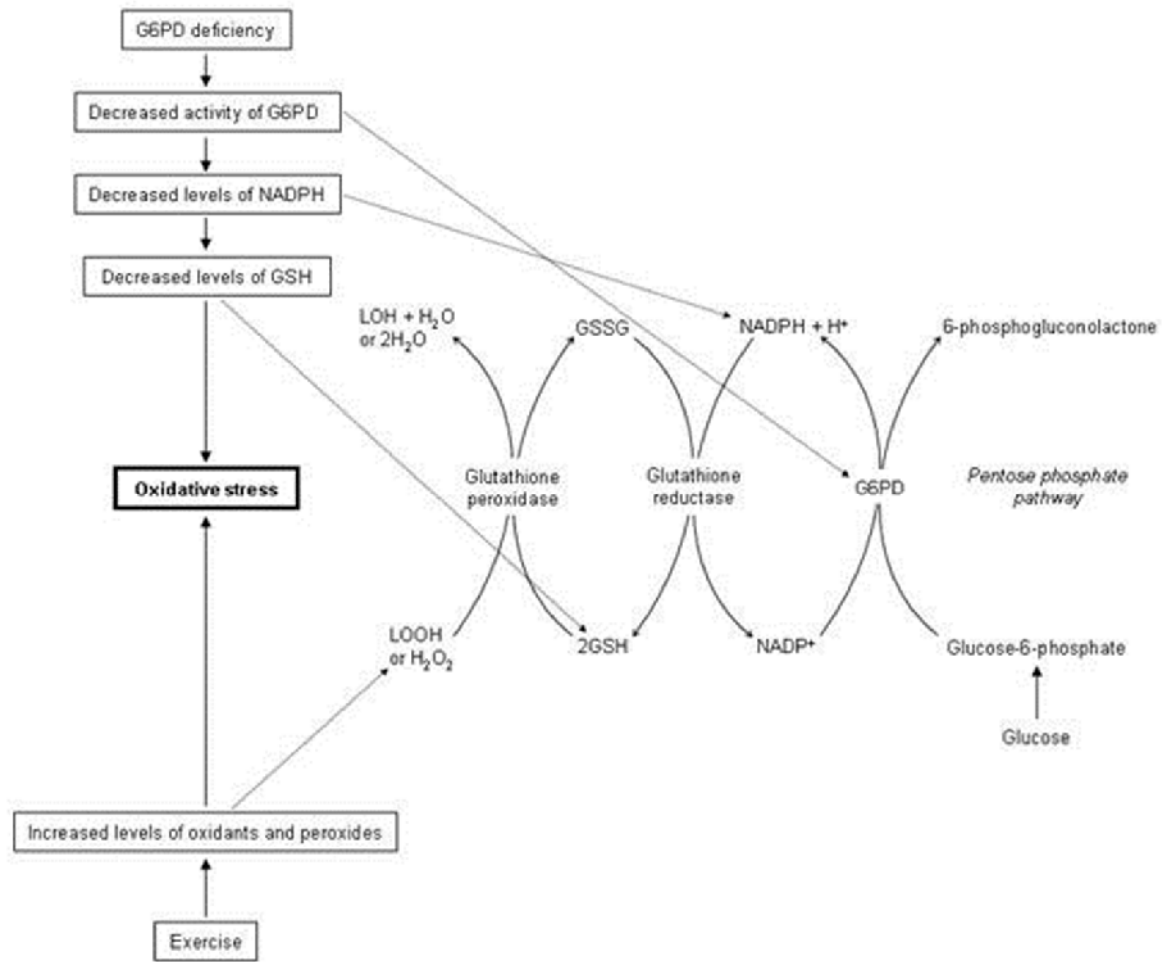
Oxidation, due to decreased levels of GSH and increased levels of intracellular oxidants (eg, O_2^-), of SH groups of Hb (forming Heinz bodies) and of membrane proteins, altering membrane structure and increasing susceptibility to ingestion by macrophages (peroxidative damage to lipids in the membrane also possible)



Hemolysis

Figure 60–2. Summary of probable events causing hemolytic anemia due to deficiency of the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (GPD).

Προκαλούμενο από την άσκηση οξειδωτικό στρες σε άτομα με έλλειψη του ενζύμου G6PD



Effect of Exercise on Oxidative Stress in Individuals with Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency

ATHANASIOS Z. JAMURTAS^{1,2}, IOANNIS G. FATOUROS^{2,3}, NIKOS KOUKOSIAS⁴,
EIRINI MANTHOU¹, TRIFON TOFAS¹, CHRISTINA YFANTI¹,
MICHALIS G. NIKOLAIDIS^{1,2,5} and YIANNIS KOUTEDAKIS^{1,2,6}

¹*Department of Physical Education and Sport Science, University of Thessaly, 42100 Trikala;*

²*Institute of Human Performance and Rehabilitation,*

Centre for Research and Technology - Thessaly (CERTETH), Trikala;

³*Department of Physical Education and Sport Science, Democritus University of Thrace, 69100, Komotini;*

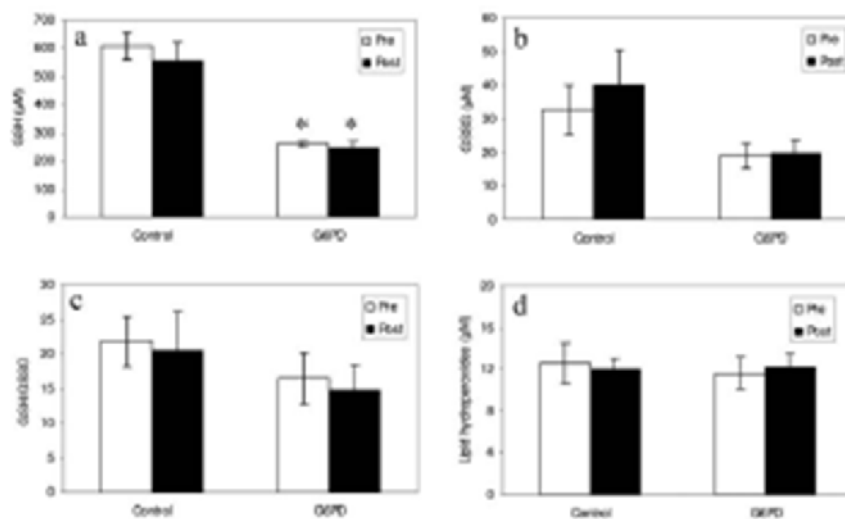
⁴*Program of Elective Studies, Medical Biochemistry Department,*

School of Health Sciences, University of Thessaly, 43100 Larissa;

⁵*Department of Biochemistry and Biotechnology, University of Thessaly, 41221 Larissa, Greece;*

⁶*School of Sport, Performing Arts and Leisure, Wolverhampton University, Walsall, U.K.*

Effect of Exercise on Oxidative Stress in Individuals with Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency



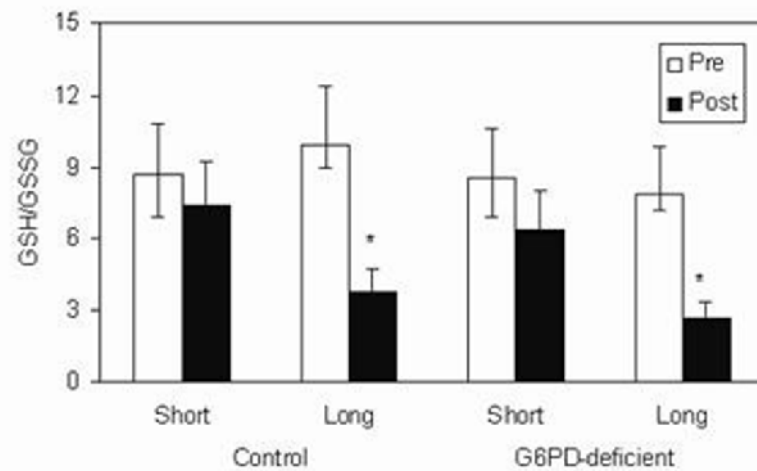
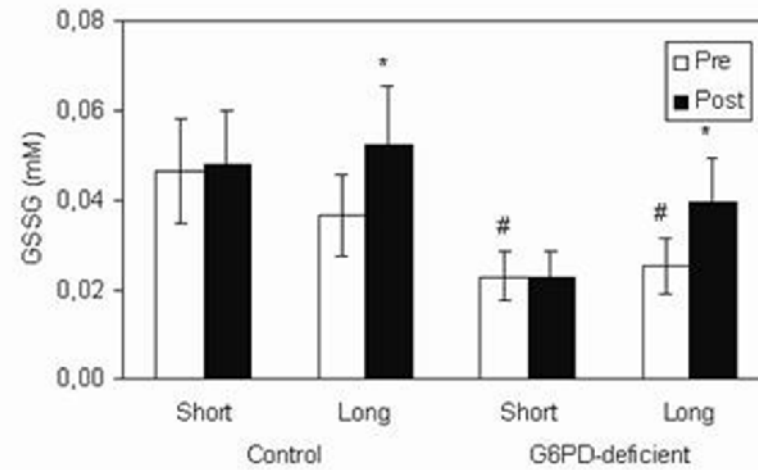
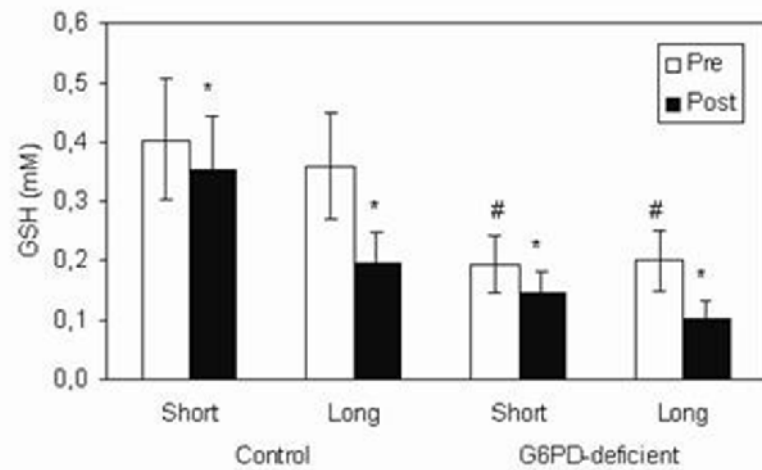
Exercise-Induced Oxidative Stress in G6PD-Deficient Individuals

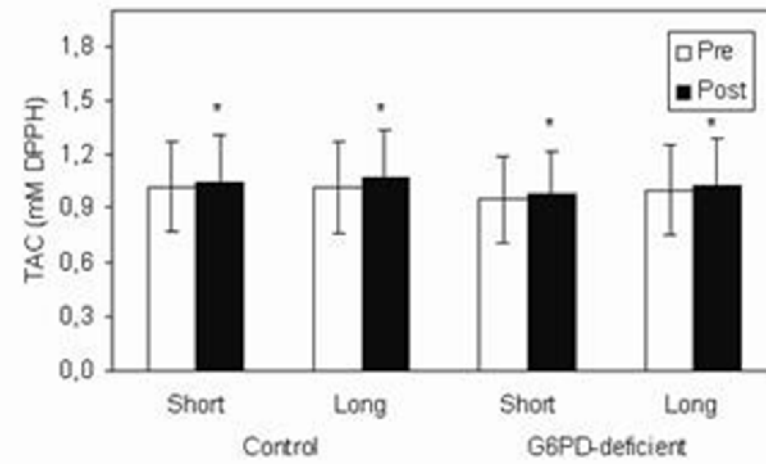
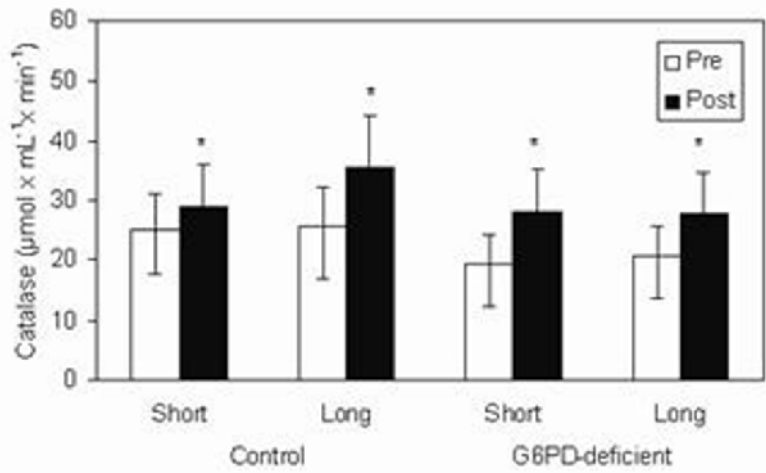
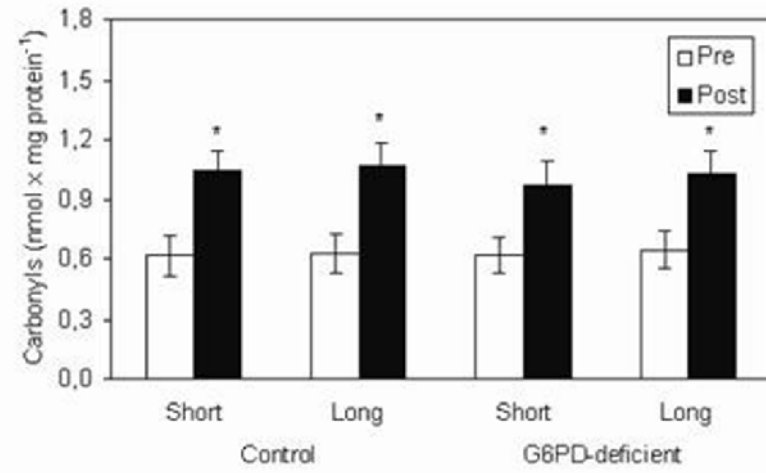
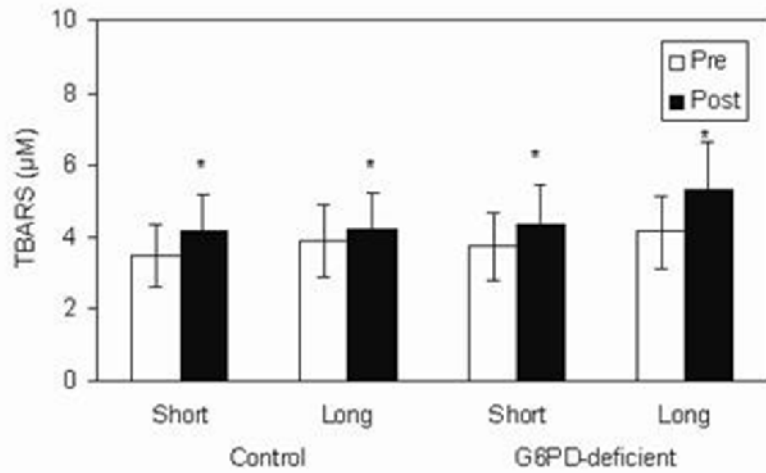
MICHALIS G. NIKOLAIDIS^{1,2}, ATHANASIOS Z. JAMURTAS², VASSILIS PASCHALIS²,
IASON A. KOSTAROPOULOS¹, ATHINA KLADI-SKANDALI¹, VERA BALAMITSI³,
YIANNIS KOUTEDAKIS^{2,4}, and DIMITRIS KOURETAS¹

¹Department of Biochemistry and Biotechnology, University of Thessaly, Larissa, GREECE; ²Department of Physical Education and Sport Science, University of Thessaly, Trikala, GREECE; ³Sickle-Cell Prevention Unit, Trikala Hospital, Trikala, GREECE; and ⁴School of Sport, Performing Arts and Leisure, Wolverhampton University, Walsall, UNITED KINGDOM

ABSTRACT

NIKOLAIDIS, M. G., A. Z. JAMURTAS, V. PASCHALIS, I. A. KOSTAROPOULOS, A. KLADI-SKANDALI, V. BALAMITSI, Y. KOUTEDAKIS, and D. KOURETAS. Exercise-Induced Oxidative Stress in G6PD-Deficient Individuals. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 38, No. 8, pp. 1443–1450, 2006. **Purpose:** This study was designed to investigate whether individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency can exercise without greater perturbations in their redox status compared with non-G6PD-deficient individuals. **Methods:** Nine males with established G6PD deficiency and nine males with normal G6PD activity performed two exhaustive treadmill exercise protocols of different duration (the shorter one lasting 12 min and the longer one 50 min). Several hematological parameters, reduced glutathione (GSH), oxidized glutathione (GSSG), thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), protein carbonyls, catalase, and total antioxidant capacity (TAC) were measured in the blood before and after each exercise bout. **Results:** Both GSH and GSSG were significantly higher in the control group compared with the G6PD-deficient group at baseline (0.404 ± 0.101 vs 0.195 ± 0.049 mmol·L⁻¹ for GSH and 0.047 ± 0.012 vs 0.012 ± 0.006 mmol·L⁻¹ for GSSG; $P < 0.05$); as a result, their ratio was not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). All other oxidative stress indices were not different between groups at rest ($P > 0.05$). Exercise of both durations affected significantly ($P < 0.05$) and similarly the levels of all oxidative stress indices either in the G6PD-deficient group or in the control group. Only the long exercise affected GSH status significantly ($P < 0.05$), whereas both short and long exercise increased the levels of TBARS, protein carbonyls, catalase activity, and TAC to a similar extent ($P < 0.05$). **Conclusion:** G6PD-deficient individuals are able to exercise until exhaustion without higher oxidative stress compared with non-G6PD-deficient individuals. Exercise duration is an important determinant of the magnitude of exercise-induced changes for GSH, GSSG, and GSH/GSSG, but not for TBARS, protein carbonyls, catalase activity, or TAC. **Key Words:** FREE RADICALS, HUMANS, LIPID PEROXIDATION, REACTIVE OXYGEN SPECIES







Μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών
«Άσκηση και Υγεία»

Η επίδραση της οξείας αερόβιας άσκησης στη συγκέντρωση και μεταβολή των λιπιδίων του αίματος σε άτομα με έλλειψη του ενζύμου Αφυδρογονάση της 6-Φωσφορικής Γλυκόζης (G6PD).

Της

Θεοχάρη Αγγελικής

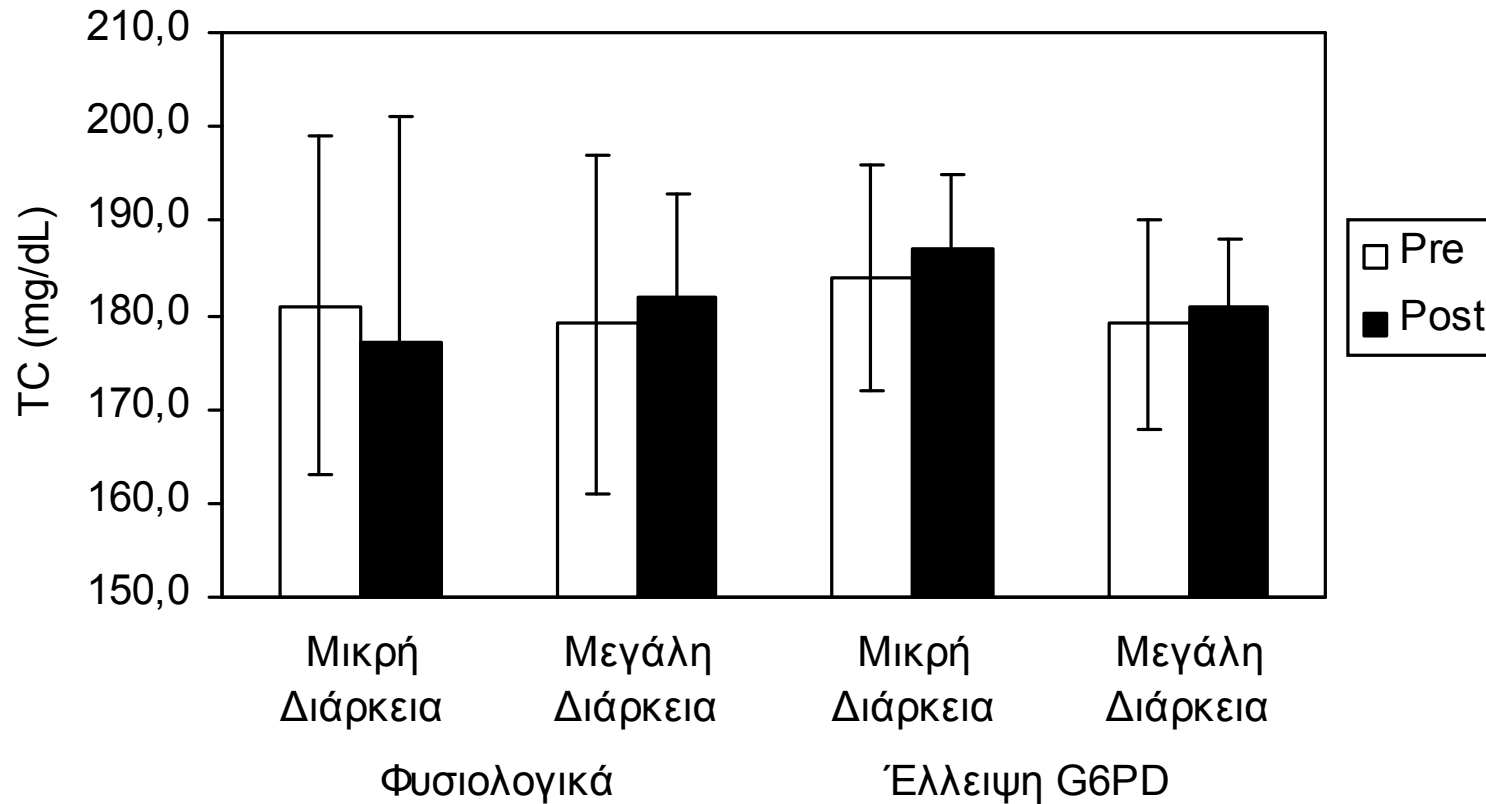
Επιβλέποντες Καθηγητές

Τζιαμούρτας Αθανάσιος

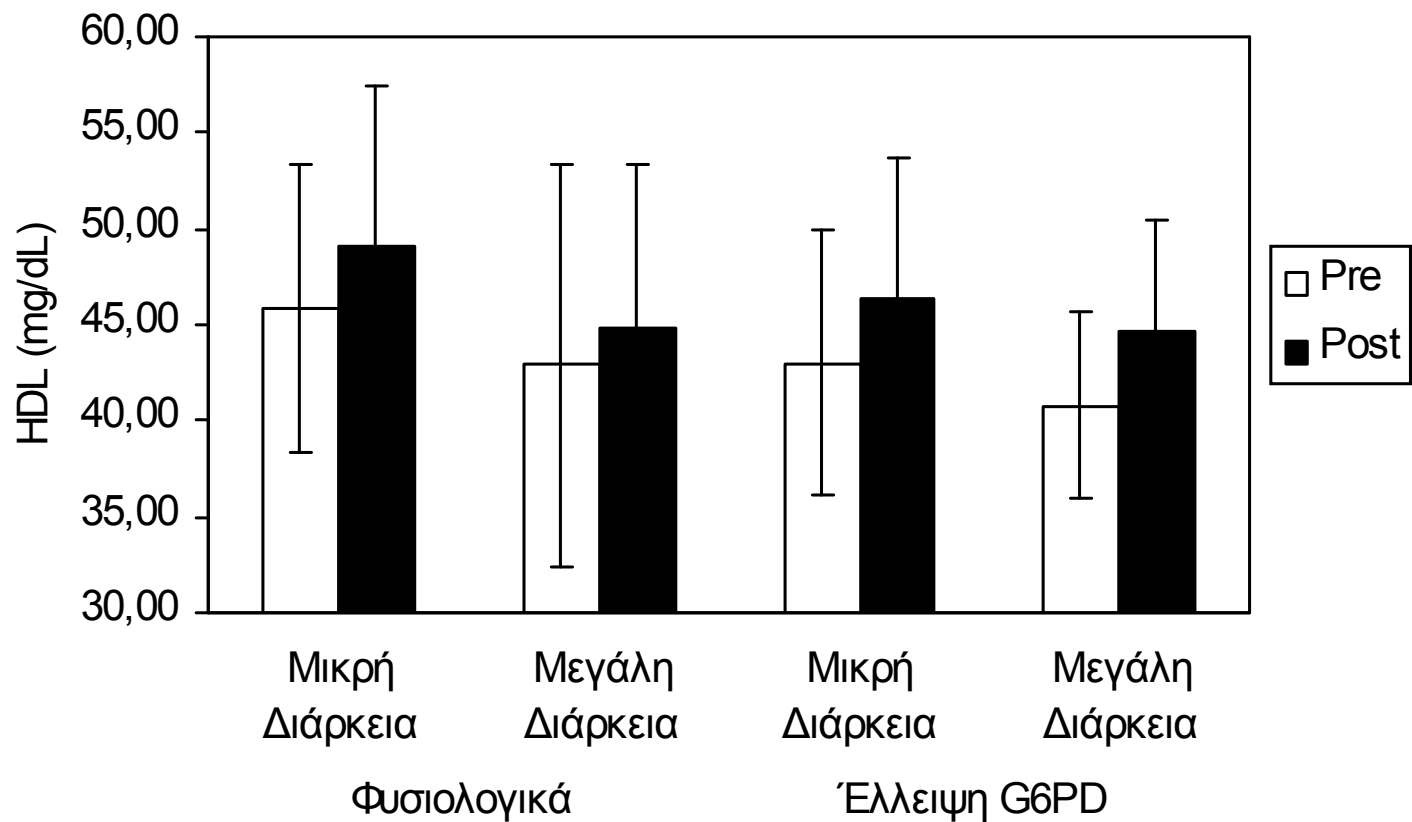
Νικολαΐδης Μιχάλης

Φατούρος Ιωάννης

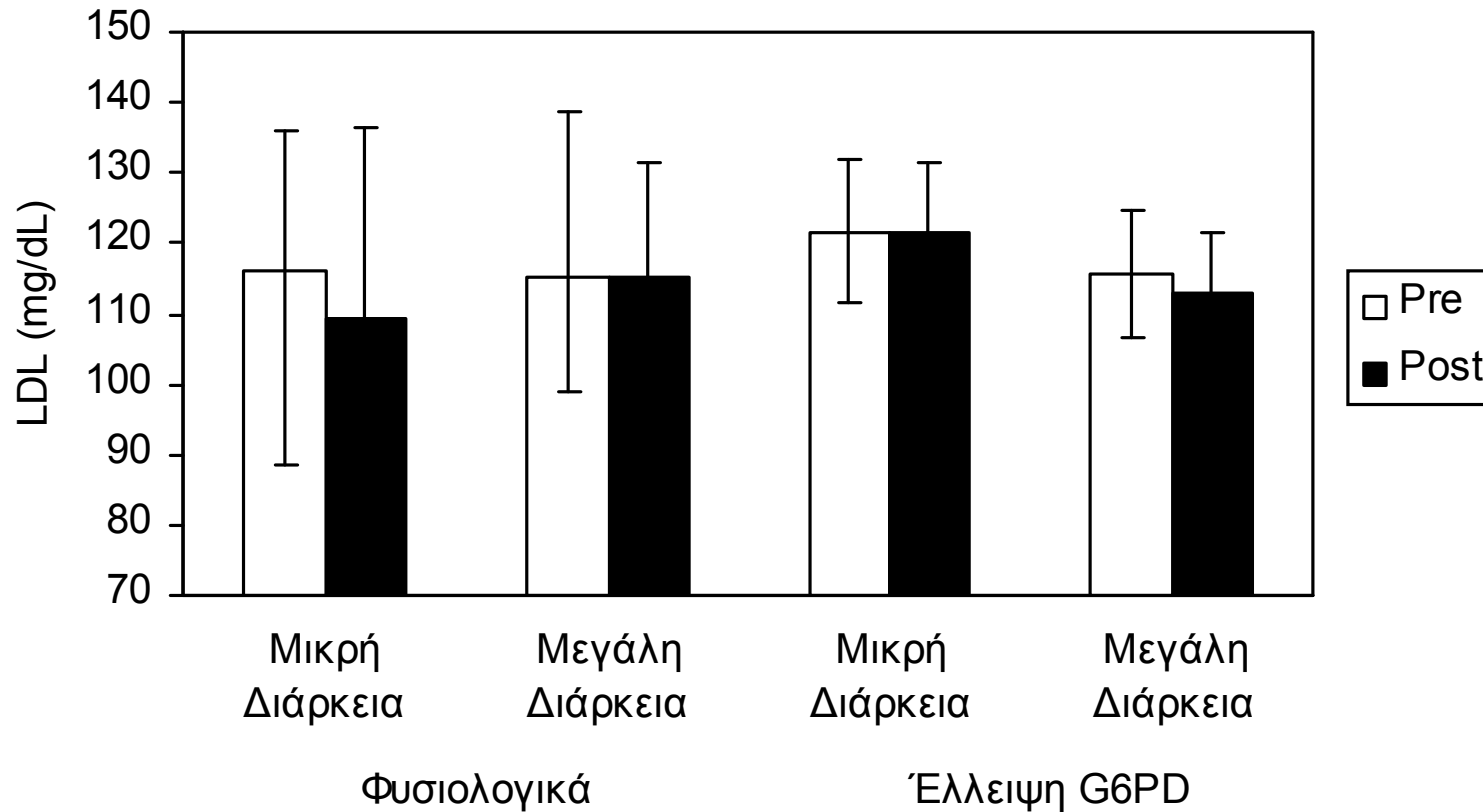
Σχήμα 1: Μεταβολές στη συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης για τις δύο ομάδες, πριν (λευκό) και μετά (μαύρο) από τις δύο δοκιμασίες άσκησης.



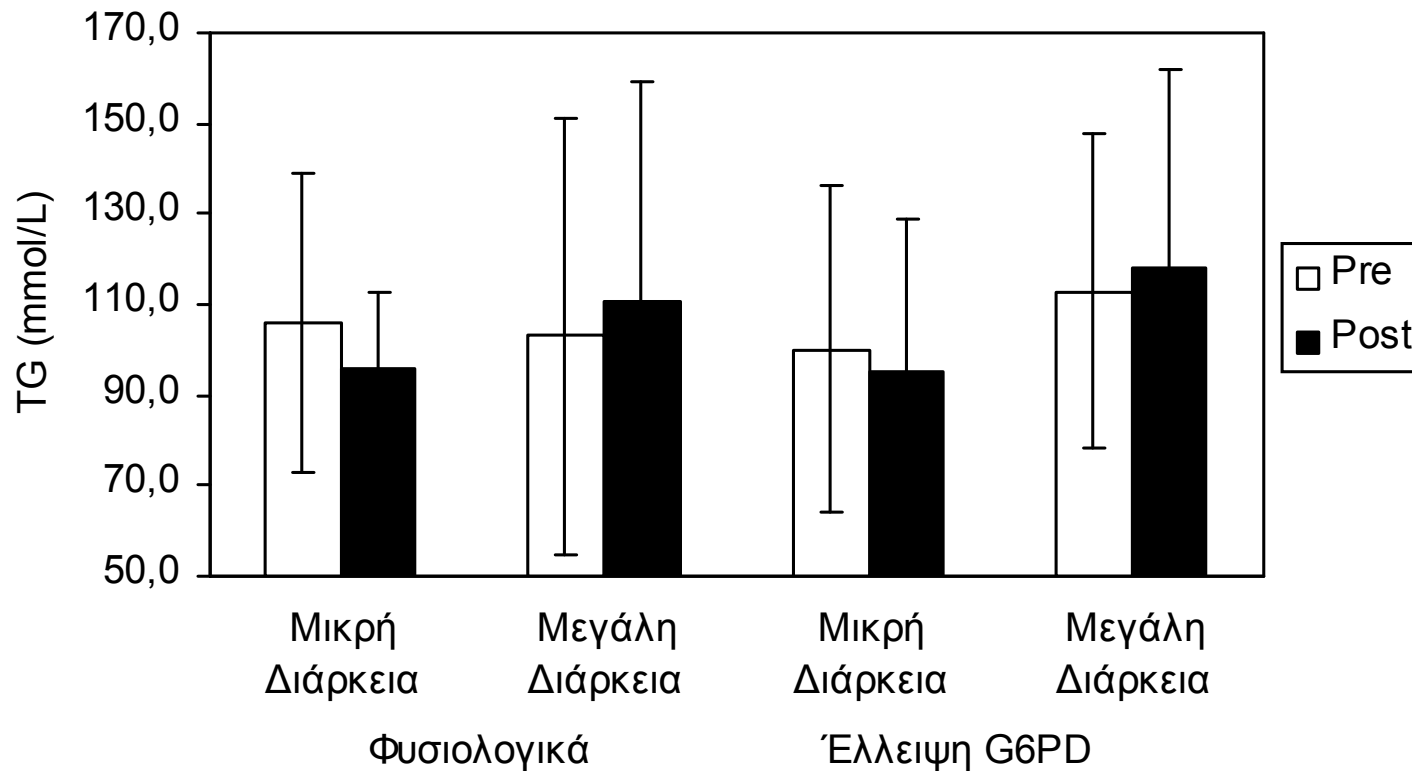
Σχήμα 2: Μεταβολές στη συγκέντρωση της HDL- χοληστερόλης για τις δύο ομάδες, πριν και μετά τις δύο δοκιμασίες άσκησης.



Σχήμα 3: Μεταβολές στη συγκέντρωση της LDL- χοληστερόλης για τις δύο ομάδες, πριν και μετά τις δύο δοκιμασίες άσκησης.



Σχήμα 4: Μεταβολές στη συγκέντρωση των τριακυλογλυκερολών για τις δύο ομάδες, πριν και μετά τις δύο δοκιμασίες άσκησης.



Συμπεράσματα...

- Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στις τιμές των λιπιδίων στην ηρεμία.
- Η οξεία αερόβια άσκηση, μικρής και μεγάλης χρονικής διάρκειας, δεν επιφέρει μεταβολή στη συγκέντρωση των λιπιδίων του αίματος τόσο σε άτομα με φυσιολογικές τιμές όσο και με έλλειψη του ενζύμου G6PD.

Comparison between Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient and Normal Individuals after Eccentric Exercise

ANASTASIOS A. THEODOROU^{1,2}, MICHALIS G. NIKOLAIDIS^{1,2}, VASSILIS PASCHALIS^{1,2},
GEORGIOS K. SAKELLARIOU^{1,2}, IOANNIS G. FATOUROS³, YIANNIS KOUTEDAKIS^{1,2,4}, and
ATHANASIOS Z. JAMURTAS^{1,2}

¹Center for Research and Technology, Institute of Human Performance and Rehabilitation, Thessaly, Trikala, GREECE; ²Department of Physical Education and Sport Science, University of Thessaly, Trikala, GREECE; ³Department of Physical Education and Sport Science, Democritus University of Thrace, Komotini, GREECE; and ⁴School of Sport, Performing Arts and Leisure, Wolverhampton University, Walshall, UNITED KINGDOM

ABSTRACT

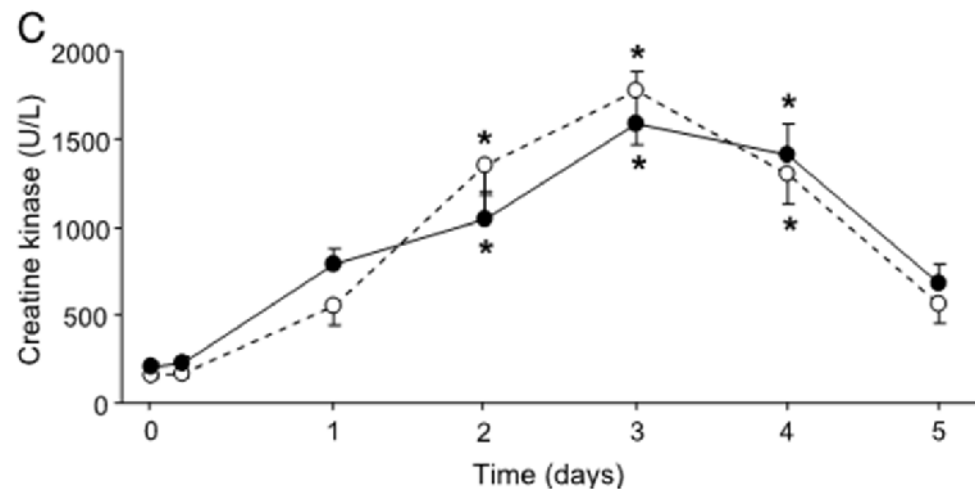
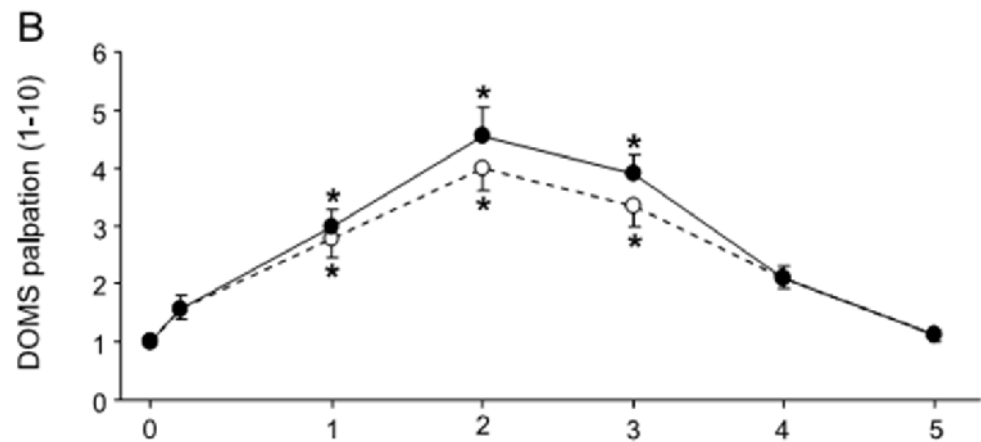
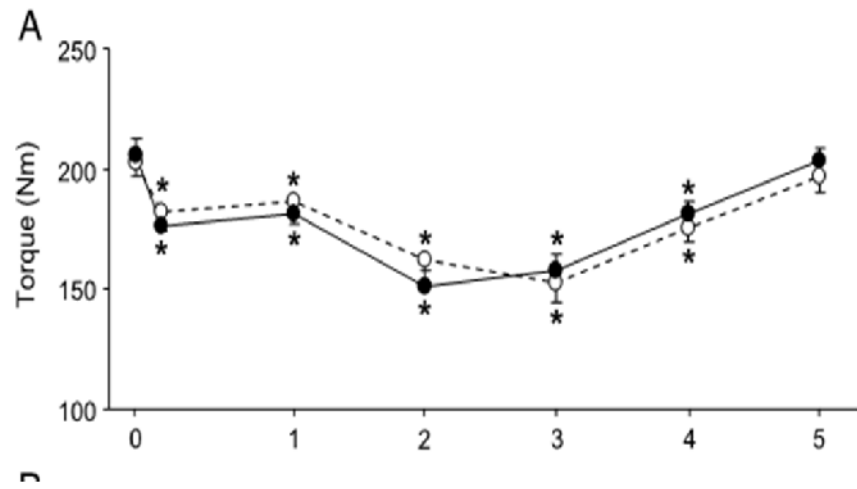
THEODOROU, A. A., M. G. NIKOLAIDIS, V. PASCHALIS, G. K. SAKELLARIOU, I. G. FATOUROS, Y. KOUTEDAKIS, and A. Z. JAMURTAS. Comparison between Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient and Normal Individuals after Eccentric Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 42, No. 6, pp. 1113–1121, 2010. **Purpose:** Theoretically, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient compared with nondeficient individuals may be less capable of performing physical activities and/or may be more vulnerable to muscle damage and oxidative stress. Therefore, the purpose of the present study was to examine the effects of a resistance muscle-damaging exercise bout on muscle function and damage, redox status in plasma, and erythrocytes and hemolysis. **Methods:** Nine males with established G6PD deficiency and nine males with normal G6PD activity performed an eccentric muscle-damaging exercise protocol. Isometric torque, range of motion, delayed onset muscle soreness, and creatine kinase were measured as indices of muscle function and damage. Reduced glutathione, oxidized glutathione, thiobarbituric acid-reactive substances, protein carbonyls, catalase, uric acid, and total antioxidant capacity were measured as indices of blood redox status. Plasma hemoglobin and bilirubin were measured as indices of hemolysis. All measurements conducted before, immediately after, and 1, 2, 3, 4, and 5 d after exercise. **Results:** All indices measured confirmed that eccentric exercise induced severe muscle damage, oxidative stress, and hemolysis, peaking at 2 and 3 d postexercise. Lower resting levels of reduced glutathione were detected in the G6PD-deficient group compared with the control group. Nevertheless, both the time course and the magnitude of the changes of the selected muscle performance, redox status (both in plasma and in erythrocytes), and hemolysis indices measured were similar between the two groups. **Conclusions:** The present study indicates that G6PD-deficient individuals may participate in high-intensity muscle-damaging activities, without a negative impact on muscle function, blood redox status, and hemolysis. **Key Words:** FREE RADICALS, LIPID PEROXIDATION, HEMOLYSIS, MUSCLE DAMAGE

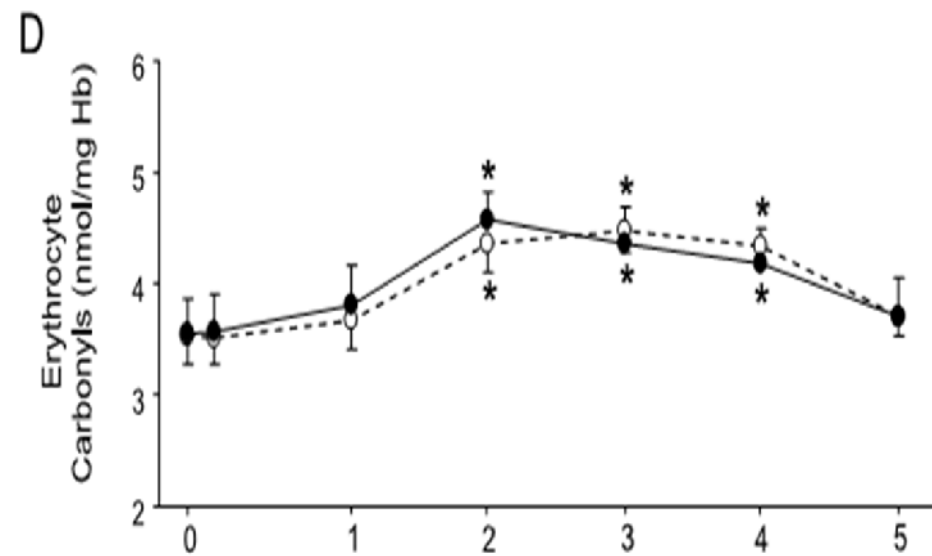
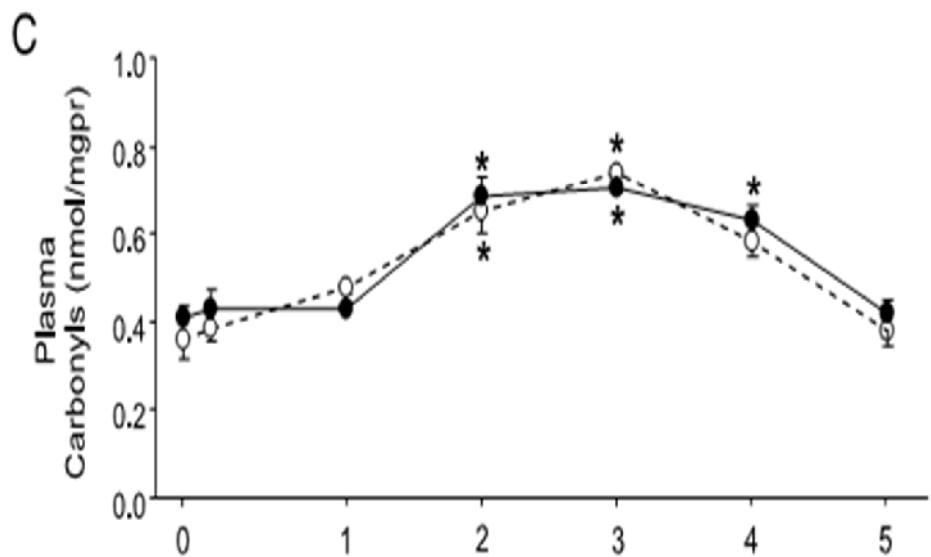
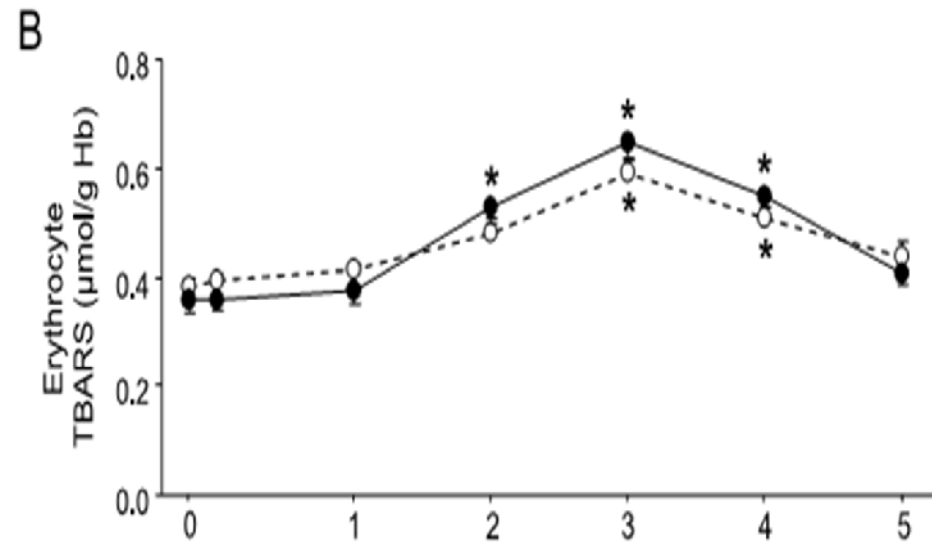
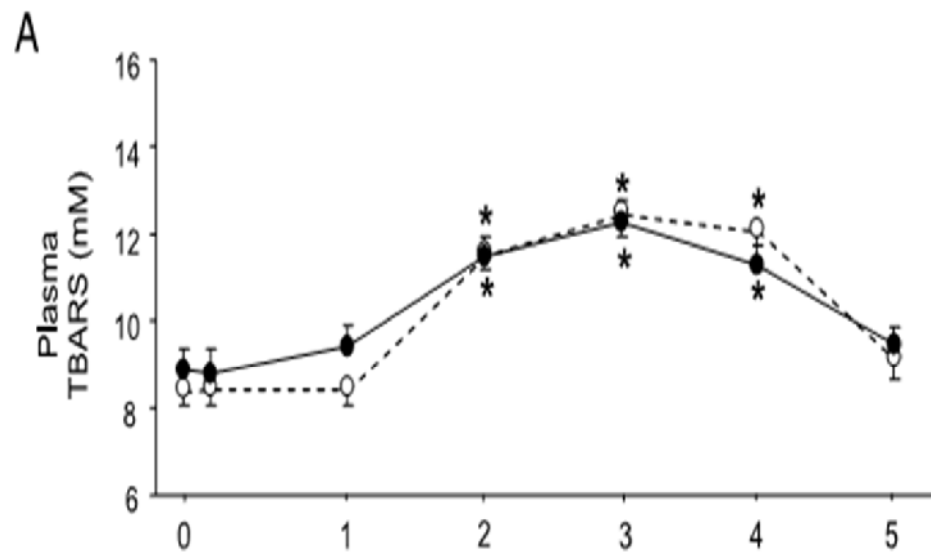
Comparison between Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase– Deficient and Normal Individuals after Eccentric Exercise

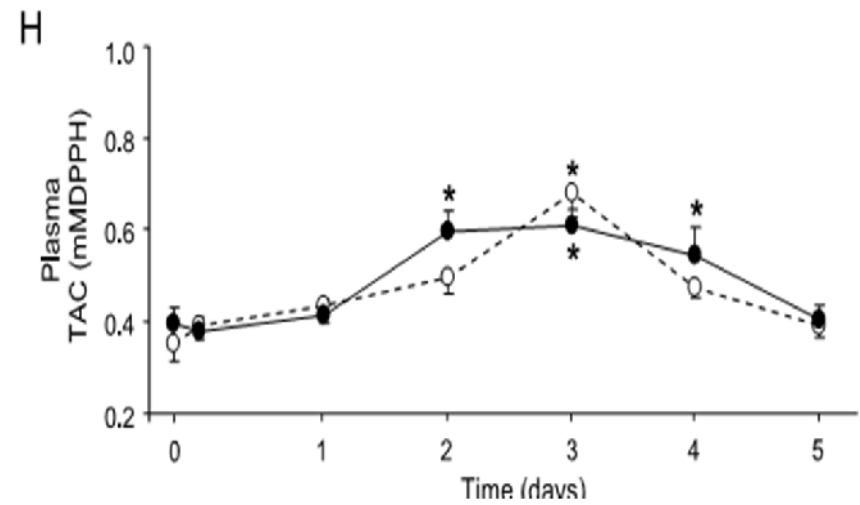
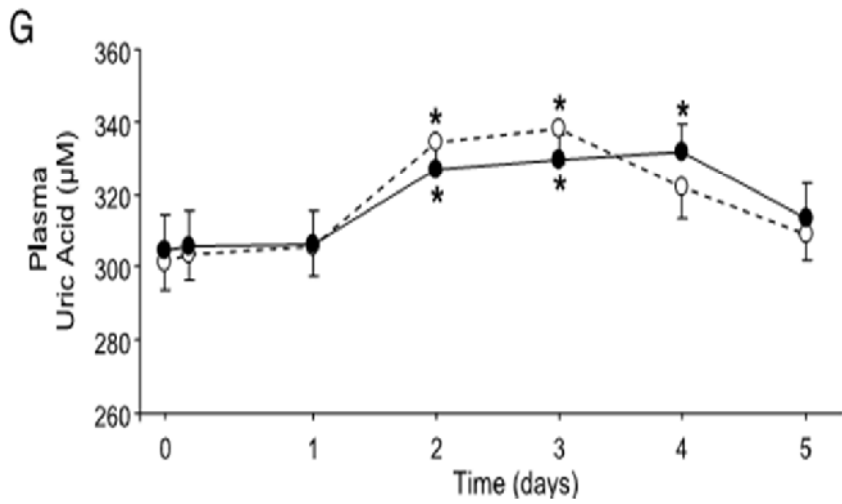
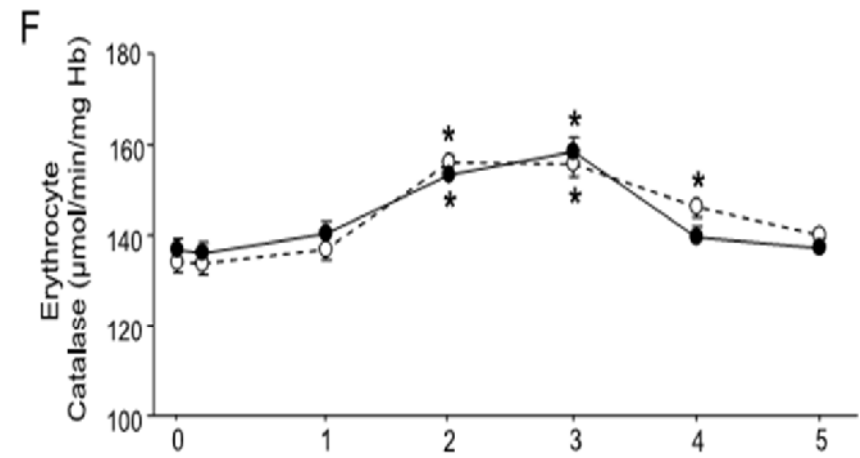
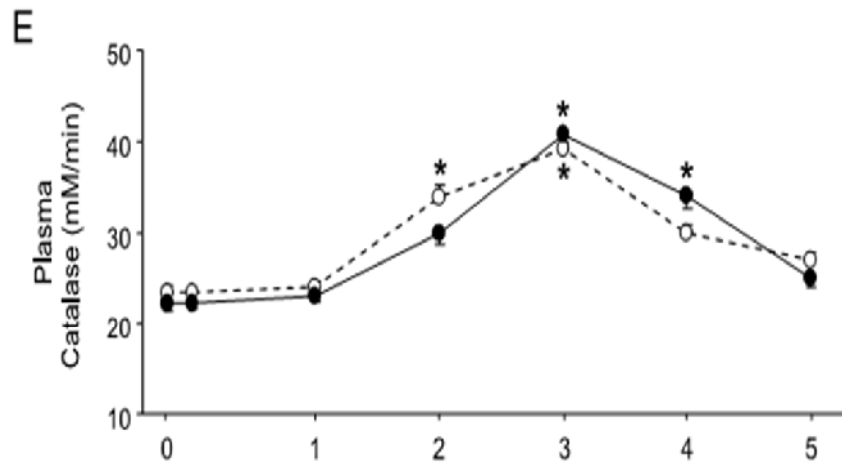
TABLE 1. Anthropometric characteristics and hematological parameters of control and G6PD-deficient individuals (mean \pm SEM).

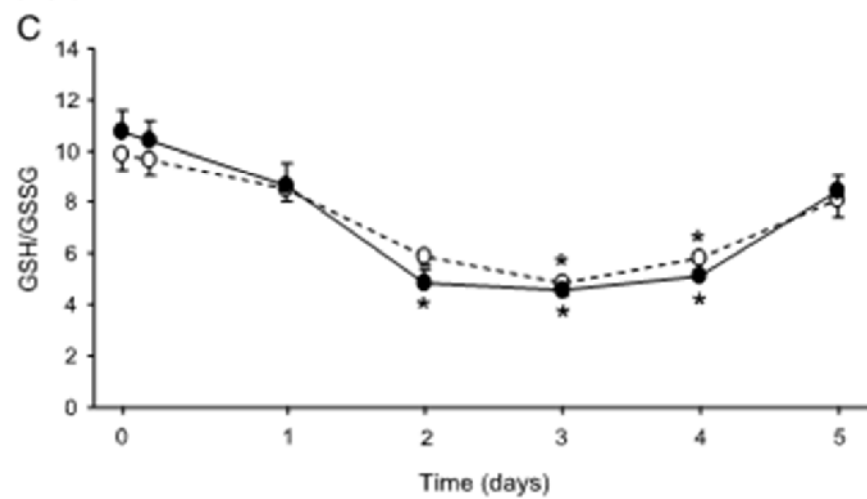
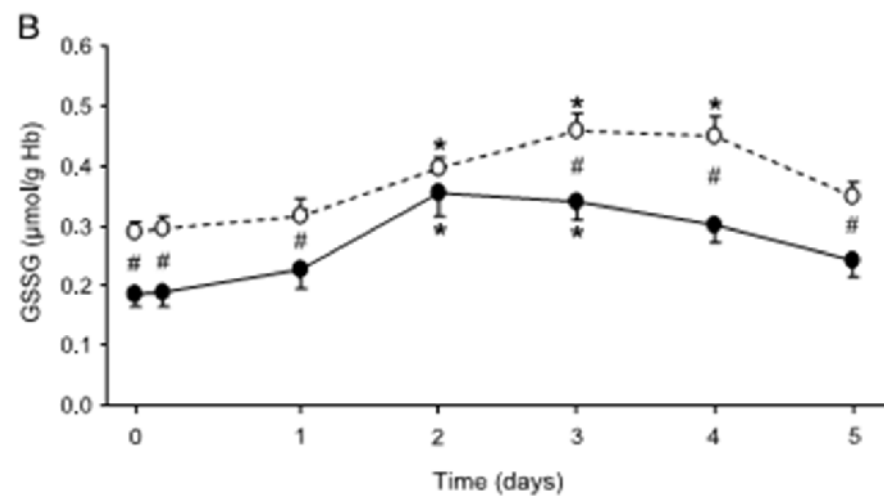
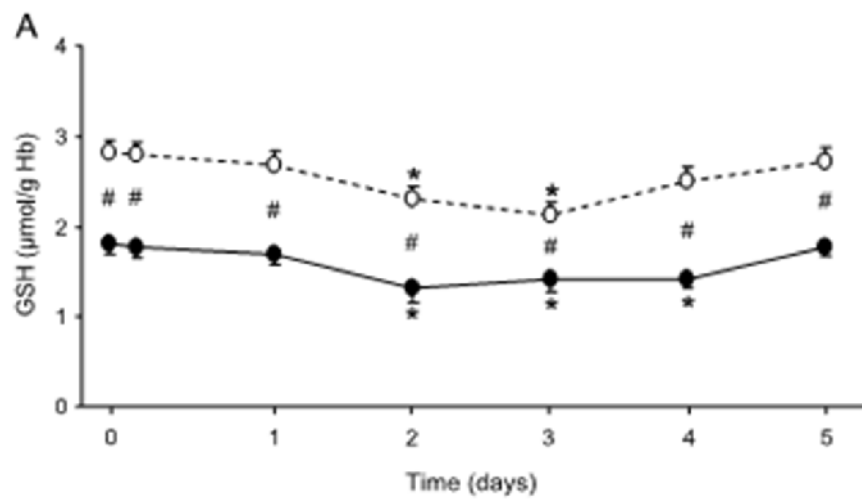
	Control	G6PD Deficient
Age (yr)	22.6 \pm 0.4	23.3 \pm 0.8
Height (cm)	176.8 \pm 1.9	178.6 \pm 2.4
Weight (kg)	75.7 \pm 1.9	77.1 \pm 2.3
Body fat (%)	15.4 \pm 0.8	16.1 \pm 1.5
Hematocrit (%)	45.2 \pm 0.9	41.5 \pm 1.1*
Hemoglobin (g·dL ⁻¹)	15.3 \pm 0.8	14.1 \pm 0.9*
G6PD activity (U·g Hb ⁻¹)	9.94 \pm 1.03	0.62 \pm 0.12*

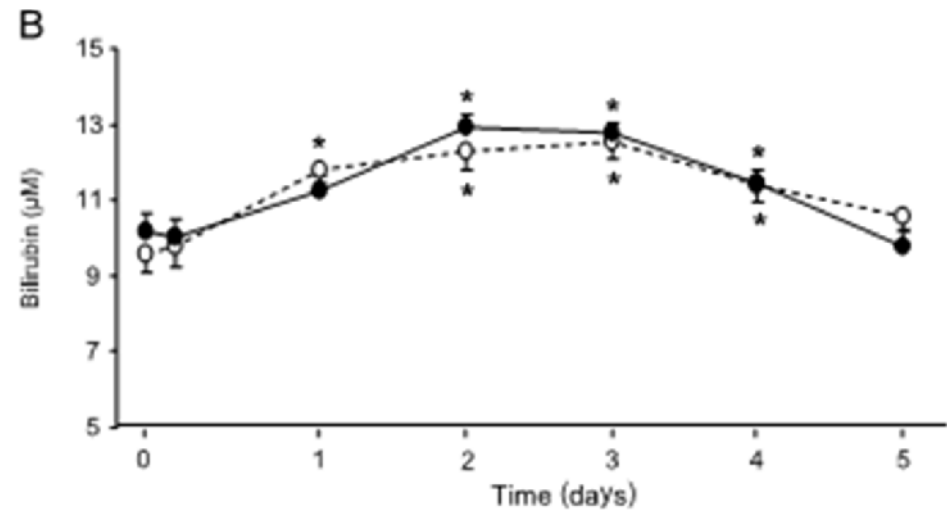
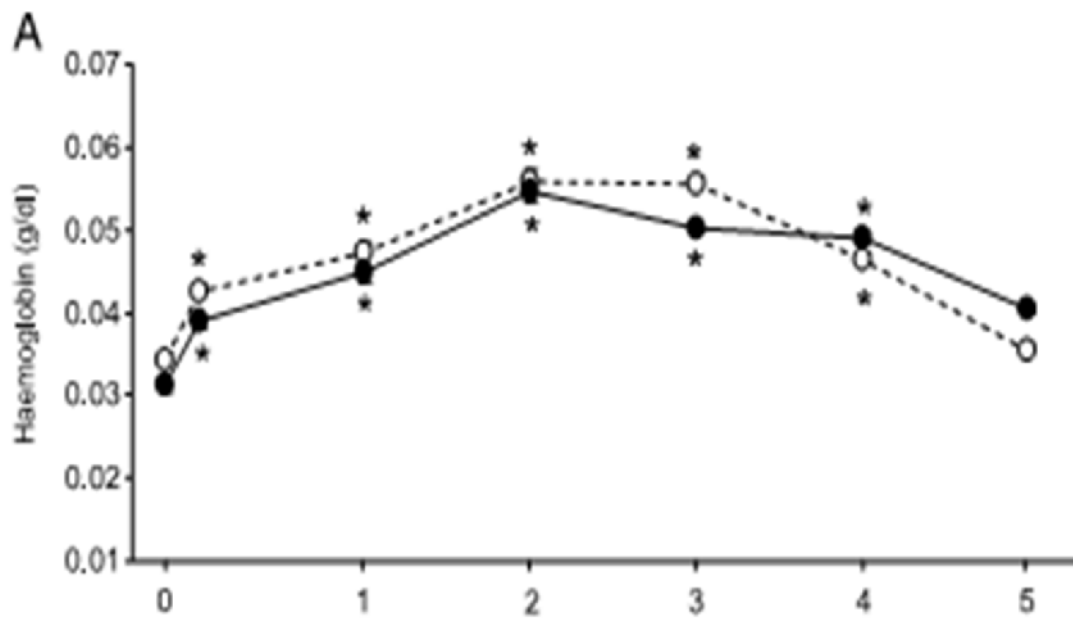
* Significantly different from the respective value in the control group.











ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΠΜΣ «ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ»

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΞΕΙΑΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ G6PD ΣΤΟΥΣ ΣΥΓΧΡΟΝΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Μεταπτυχιακή διατριβή

Μαγκούτης Νικόλαος

2009

Επιστημονικά υπεύθυνος:

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

Δρ Τζιαμούρτας Αθανάσιος

Δρ Τζιαμούρτας Αθανάσιος

Δρ Κρητικός Αλέξανδρος

Δρ Καρατζαφέρη Χριστίνα

Εισαγωγή

- Καρδιαγγειακά νοσήματα → 1^η αιτία θανάτου στη Βόρεια Αμερική και στην Ευρώπη

(WHO 2006)

- Στις ΗΠΑ 500.000 άτομα πεθαίνουν κάθε χρόνο λόγω στεφανιαίας νόσου (ΣΝ)

(Braunwald 2003)

- ΣΝ → σύγχρονη μάστιγα απότοκος σύγχρονου τρόπου ζωής & έλλειψης άσκησης

(Guidelines ESC 2006)

Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

➤ Μη τροποποιήσιμοι:

✘ ηλικία

✘ φύλο

✘ Κληρονομικότητα

➤ Τροποποιήσιμοι

✓ σακχαρώδης διαβήτης

✓ κάπνισμα

✓ δυσλιπιδαιμία

✓ άσκηση

✓ παχυσαρκία

✓ αρτηριακή υπέρταση
κλπ

Έλλειψη G6PD

➤ Πιο κοινή ενζυμοπάθεια

☐ > 400 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως

➤ Ελλάδα → 3,2%

➤ Θεσσαλία → 10% *το υψηλότερο πανελληνίως

➤ Κληρονομείται με τον φυλοσύνδετο χαρακτήρα

Έλλειψη G6PD & στεφανιαία νόσος



Έλλειψη G6PD



μείωση NADPH



μείωση NO



μειωμένη αγγειογένεση

(Leopold et al., 2003)

Έλλειψη G6PD



μειωμένη προστασία
μυοκυττάρων από
RONS



μυοκαρδιακή βλάβη

(Mohit et al.2003)

Έλλειψη G6PD & στεφανιαία νόσος

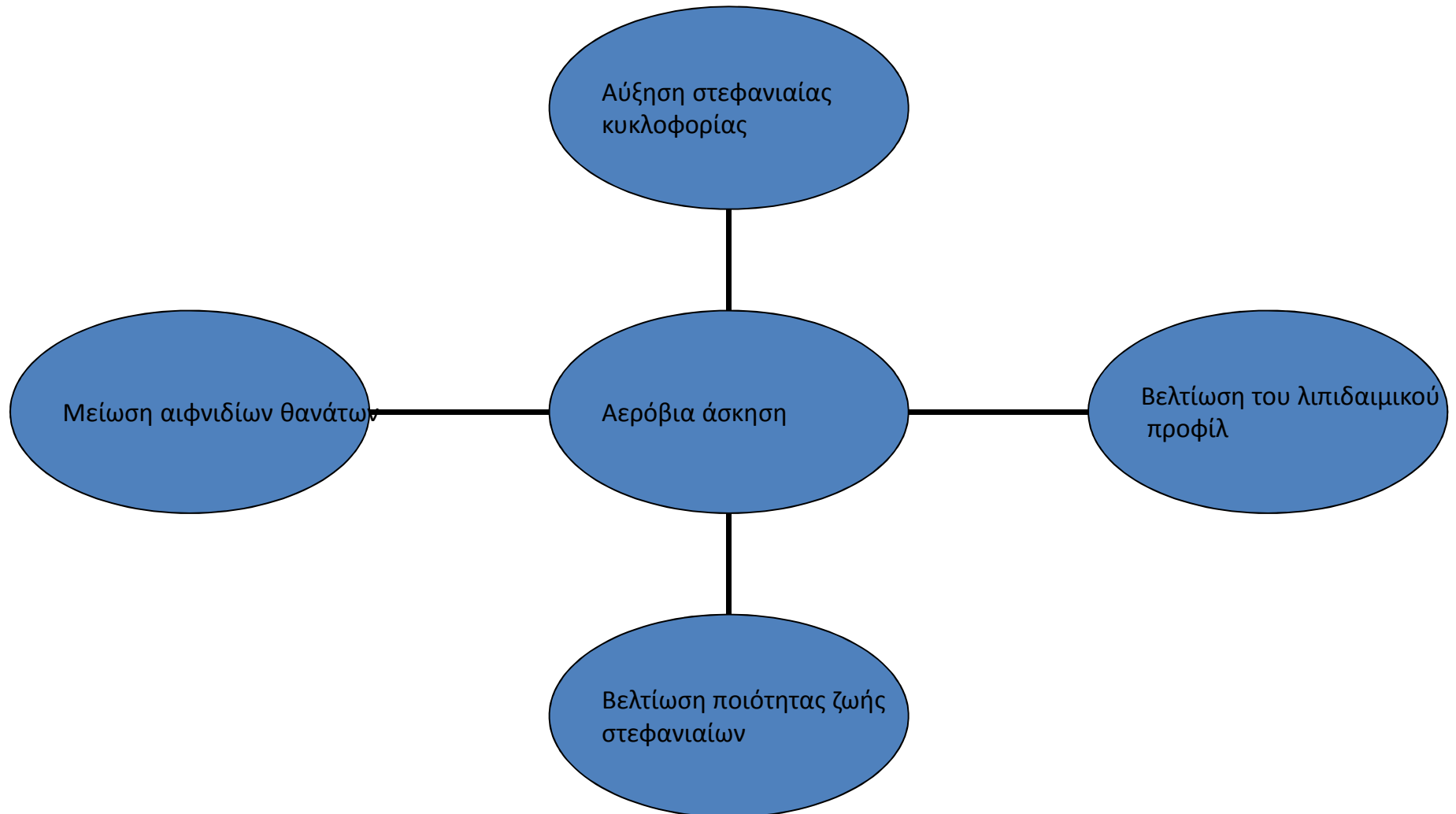
➤ Pierluigi Cocco et al., 1998:

« μ μ μ G6PD »

➤ Melloni et al., 2008:

« G6PD
μ
»

Στεφανιαία νόσος & άσκηση



Σκοπός της έρευνας

1. Οι κλασσικοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου **διαφέρουν** στα άτομα με έλλειψη G6PD;
2. Οι εν λόγω βιοχημικοί παράγοντες **είναι αυξημένοι** στους στεφανιαίους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς;
3. Η επίδραση της οξείας άσκησης **είναι η ίδια** σε φυσιολογικά άτομα, σε άτομα με έλλειψη G6PD & σε άτομα πάσχοντα από ΣΝ χωρίς έλλειψη ενζύμου;

Βιοχημικοί δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου

1. WBC
2. CRP
3. Ινωδογόνο
4. Ολική χοληστερόλη
5. LDL χοληστερόλη
6. HDL χοληστερόλη
7. Τριγλυκερίδια

Πληθυσμός

	Φυσιολογικοί (n=22)	Έλλειψη G6PD (n=8)	Στερομοίοι (n=11)
Βάρος	87,50 (± 15,22)	76,62 (± 15,38)	85,72 (± 13,88)
BMI	29,08 (± 3,62)	24,75 (± 4,83)	28,89 (± 4,40)
Ηλικία	48,95 (± 9,31)	40,75 (± 12,43)	58,18 (± 6,95)
Ύψος	173,13 (± 7,72)	171,12 (± 9,01)	171,21 (± 7,44)

Αποτελέσματα (1)

	Φυσιολογικοί (n=22)	Έλλειψη G6PD (n=8)	Στεφανιαίοι (n=11)
WBC	6540 (± 1569)	7023 (± 1334)	6450 (± 1241)
CRP	0,46 (± 0,45)	0,32 (± 0,41)	1,10 (± 0,80)
FIBR	276,6 (± 68,33)	216,62 (± 73,13)	295,94 (± 66,85)
CHOL	209,55 (± 37,7)	181,5 (± 35,21)	172,18 (± 25,02)
LDL	127,59 (± 39,85)	109,88(± 31,55)	96,09 (± 26,81)
HDL	50,23 (± 12,73)	50,25 (± 9,96)	48,36 (± 9,14)
TG	162,64 (± 142,77)	106,38 (± 65,75)	138,82 (± 67,38)
METS	12,54 (± 1,8)	13,40 (± 2,06)	11,95 (± 1,73)

Συμπεράσματα (1)

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ υγιών ατόμων χωρίς έλλειψη & σε εκείνους με έλλειψη G6PD σ' ό,τι αφορά τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου

Συμπεράσματα (2)

Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ υγιών ατόμων & στεφανιαίων σ' ό,τι αφορά την CRP, το ινωδογόνο, την ολική & την LDL χοληστερόλη.

Συμπεράσματα (3)

Με εξαίρεση το ινωδογόνο, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της οξείας άσκησης στις 3 υπό μελέτη ομάδες σ' ό,τι αφορά τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου

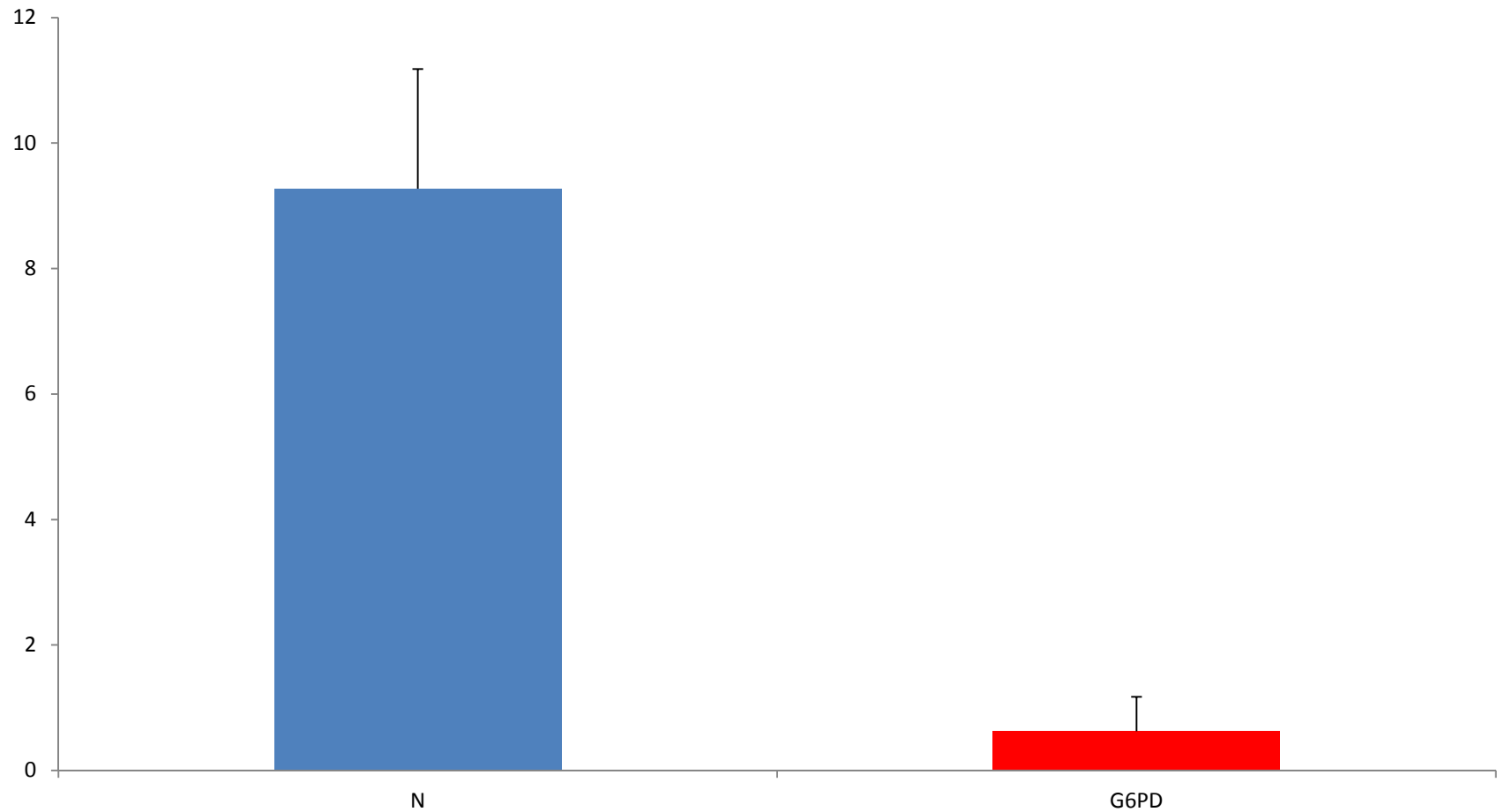
Κυρίως συμπέρασμα

**Δεν προκύπτει ειδικός
λόγος αποφυγής της
αερόβιας άσκησης (&
ιδίως του βαδίσματος)
για τα άτομα με
έλλειψη G6PD**

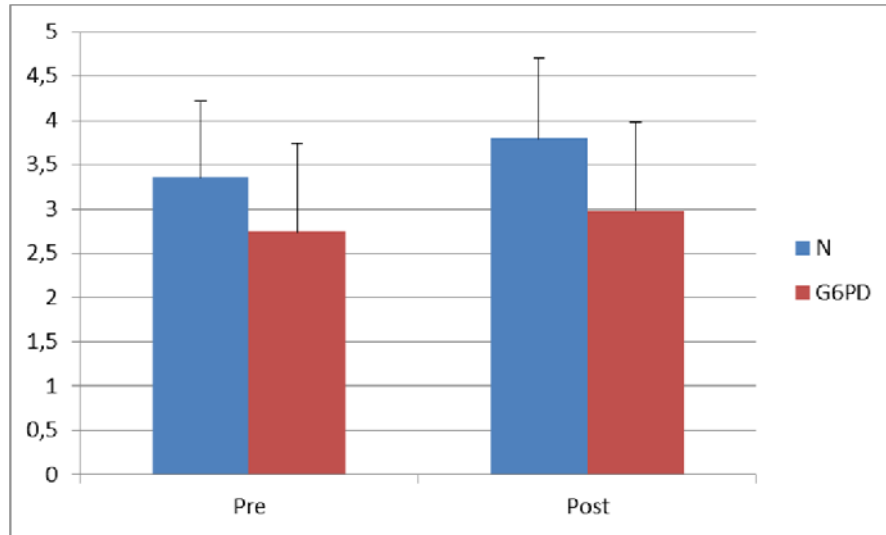
Η επίδραση της συμπληρωματικής λήψης NAC στην οξειδωαναγωγική κατάσταση ατόμων με έλλειψη G6PD

- 600 mg NAC (Trebon)
- 2 Εβδομάδες
- Λήψη αίματος στην ηρεμία πριν και μετά τη συμπληρωματική λήψη
- GSH, GSSG, GSH/GSSG
- TBARS
- Bilirubin
- Uric Acid

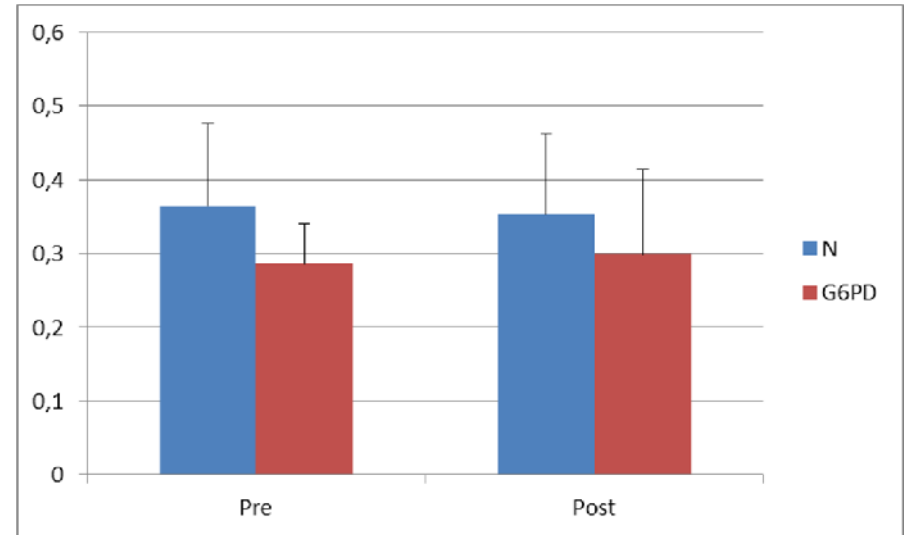
Δραστικότητα G6PD (U/g Hb)



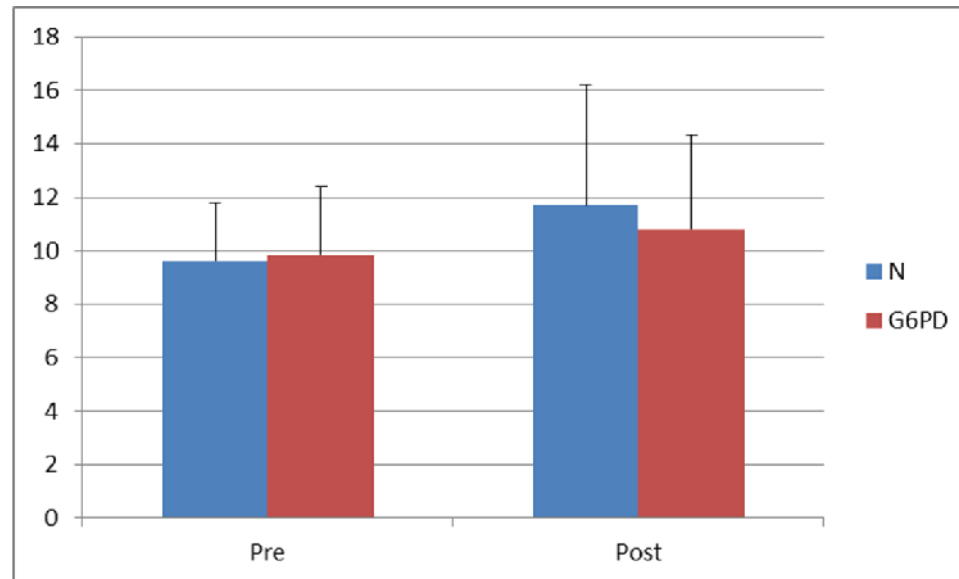
GSH ($\mu\text{mol/g Hb}$)



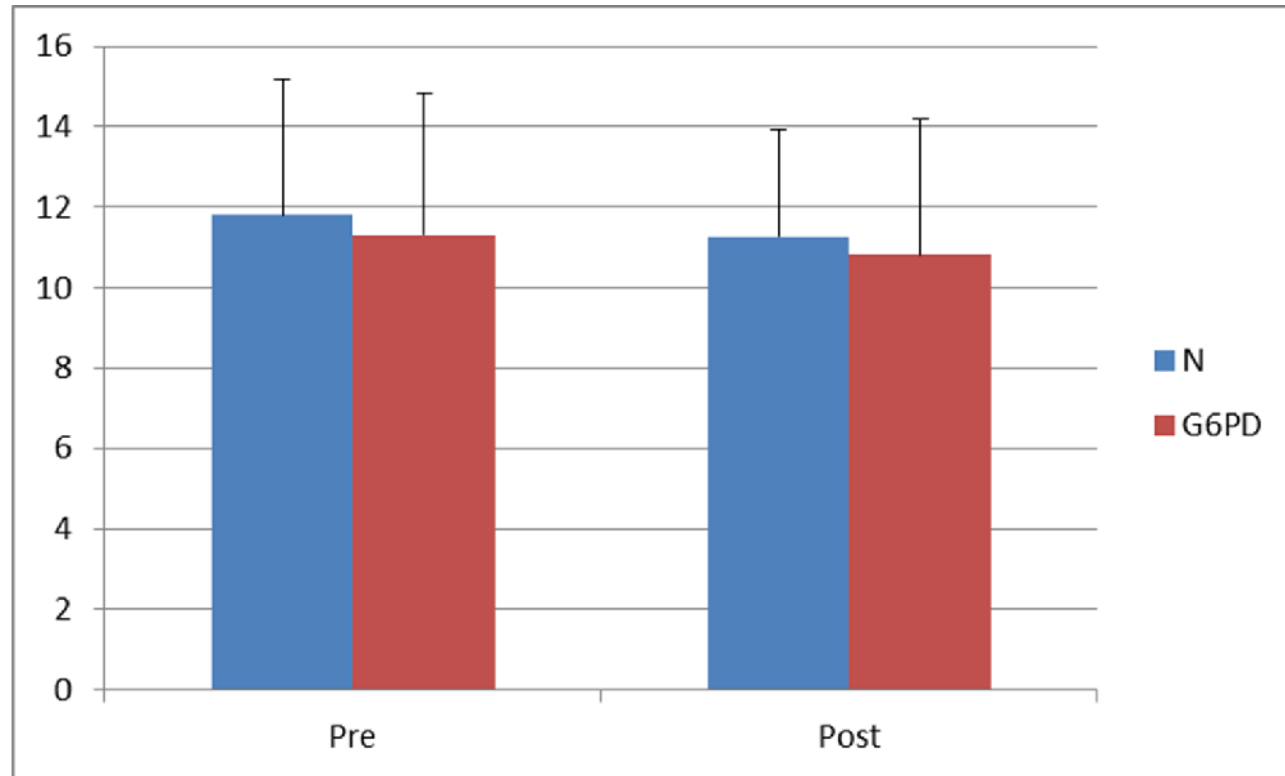
GSSG ($\mu\text{mol/g Hb}$)



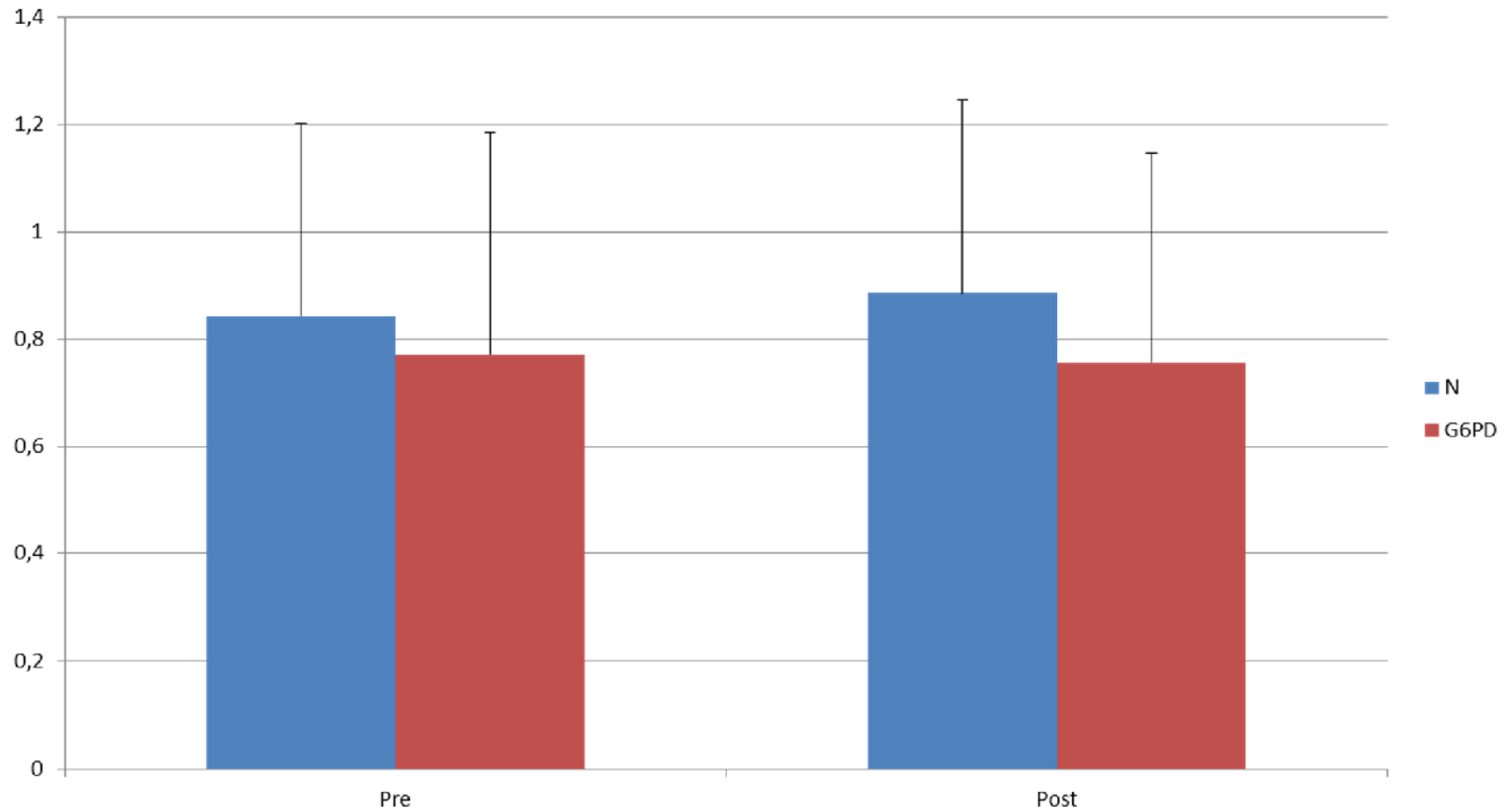
GSH/GSSG



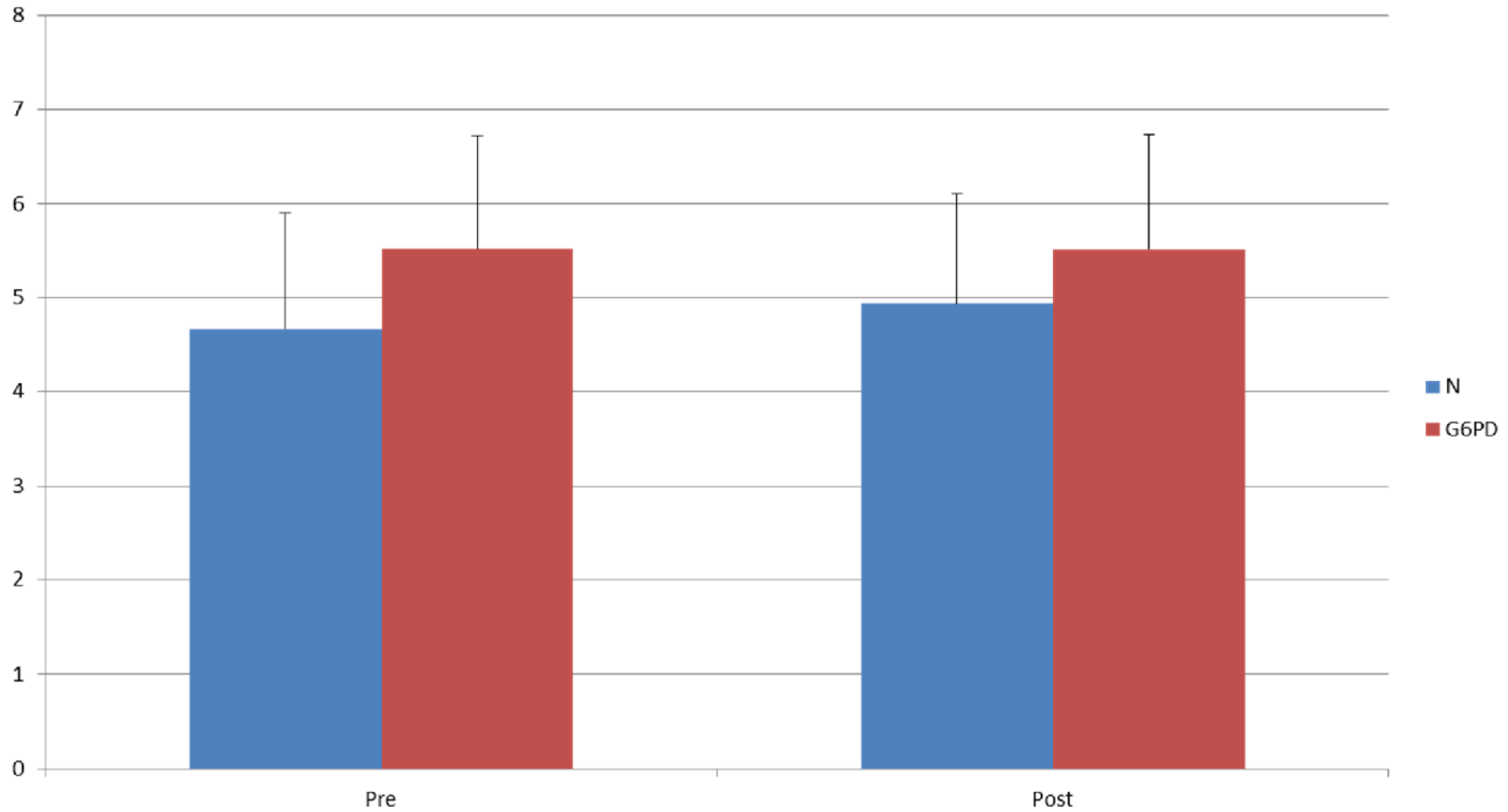
TBARS (mM)



Bilirubin (mg/dl)



Uric Acid (mg/dl)



Γεωργακούλη Πόπη

- Σύγκριση της αντιοξειδωτικής ικανότητας ατόμων με έλλειψη ενζύμου G6PD μετά τη λήψη λιποϊκού οξέος και ενός προϊόντος πλούσιου σε πρωτεΐνη τυρογάλακτος (Feedback)